

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1918

THÈSE

N°

90

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

Marguerite MENDELSSOHN

Ancienne Externe des Hôpitaux de Paris

ÉTUDE SUR
LA GLYCÉMIE

A L'ÉTAT NORMAL ET DANS LE DIABÈTE

Président : M. ROGER, Professeur.

PARIS

LE FRANÇOIS, LIBRAIRE

9 ET 10, RUE CASIMIR-DELAVIGNE

1918

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1918

THÈSE

N°

90

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

Marguerite MENDELSSOHN

Ancienne Externe des Hôpitaux de Paris

ÉTUDE SUR
LA GLYCÉMIE

A L'ÉTAT NORMAL ET DANS LE DIABÈTE



Président : M. ROGER, Professeur.

PARIS

LE FRANÇOIS, LIBRAIRE

9 ET 10, RUE CASIMIR-DELAVIGNE

—
1918

Faculté de Médecine de Paris

LE DOYEN : M. ROGER

ASSESSEUR POUCHET

PROFESSEURS MM.

Anatomie.	NICOLAS
Anatomie topographique	AUGUSTE BROCA
Physiologie.	CH. RICHET
Physique médicale	WEISS
Chimie organique et Chimie générale.	DESGREZ
Parasitologie et Histoire naturelle médicale.	BLANCHARD
Pathologie et Thérapeutique générales.	ACHARD
Pathologie médicale.	N.
Pathologie chirurgicale	TEISSIER
Anatomie pathologique	LEJARS
Histologie	LETULLE
Opérations et appareils	PRENANT
Pharmacologie et matière médicale.	N.
Thérapeutique	POUCHET
Hygiène	N.
Médecine légale.	CHANTEMESSE
Histoire de la médecine et de la chirurgie.	N.
Pathologie expérimentale et comparée.	N.
Clinique médicale.	ROGER
	DEBOVE
	WIDAL
	GILBERT
	CHAUFFARD
	HUTINEL
Maladies des enfants	N.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	N.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.	GAUCHER
Clinique des maladies du système nerveux	PIERRE MARIE
	PIERRE DELBET
	QUENU
Clinique chirurgicale.	N.
	HARTMANN
Clinique ophtalmologique.	DE LAPERSONNE
Clinique des maladies des voies urinaires.	LEGUEU
	BAR
Clinique d'accouchements.	COUVELAIRE
	RIPERMONT-DESSAIGNES
Clinique gynécologique.	POZZI
Clinique chirurgicale infantile	KIRMISSON
Clinique thérapeutique.	ALBERT ROBIN
Hygiène et clinique de la 1 ^{re} enfance.	MARFAN.

Agrévés en exercice

MM.			
ALGLAVE	GUILLAIN	LOEPER	ROUSSY
BERNARD	JEANNIN	MAILLARD	ROUVIERE
BRANCA	JOUSSET (A.)	MOCQUOT	SAUVAGE
BRUMPT	LABBE (HENRI)	MULON	SCHWARTZ (A.)
CAMUS	LAIGNEL-LAVASTINE	NICLOUX	SICART
CASTAIGNE	LANGLOIS	NOBECOURT	TANON
CHAMPY	LECENE	OKINCZYC	TERRIEN
CHEVASSU	LEMIERRE	OMBREDANNE	TIFFENEAU
DESMAREST	LENORMANT	RATHERY	VILLARET
GOUGEROT	LEQUEUX	RETTERER	ZIMMERN
GREGOIRE	LEREBoullet	RIBIERRE	
GUENIOT	LERI	RICHAUD	

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

A MA MÈRE

MEIS ET AMICIS

A MON MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR ROGER

Doyen de la Faculté de Médecine.

Professeur de Pathologie expérimentale et comparée.

Médecin de l'Hôtel-Dieu.

Membre de l'Académie de Médecine.

*Qui a bien voulu nous diriger de ses
précieux conseils au cours de ce travail
inspiré par lui.*

*Modeste hommage de ma profonde
reconnaissance et de mon respectueux
attachement.*

A MON MAITRE
MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ LEGRY

Médecin des Hôpitaux

*Qui a bien voulu nous permettre de
remplir pendant deux ans les fonctions
d'interne dans son service.*

*Témoignage de vive gratitude pour
l'enseignement qu'il nous a donné et
pour sa grande bienveillance à notre
égard.*

A MES MAÎTRES DANS LES HÔPITAUX :

MM.

LE DOCTEUR CAUSSADE

LE DOCTEUR PICQUÉ (*in memoriam*) :

Externat :

DOCTEUR BAUDET

PROFESSEUR AGRÉGÉ VAQUEZ

DOCTEUR COURTOIS-SUFFIT

PROFESSEUR AGRÉGÉ JEANNIN

Externat avec DOCTEUR DEVRAIGNE

Fonctions d'Interne :

PROFESSEUR AGRÉGÉ LEGRY

PROFESSEUR AGRÉGÉ NETTER

DOCTEUR TRIBOULET

A MESSIEURS LES DOCTEURS LAUBRY ET ESMEIN



INTRODUCTION.

Le dosage exact du sucre sanguin devient avec les données actuelles de plus en plus indispensable aussi bien dans les recherches cliniques que dans celles de laboratoire et il nous a semblé intéressant, dans un grand nombre de cas, de rechercher un procédé qui soit rapide, exact, et n'exigeant que peu de sang.

Passant en revue les différentes méthodes nous avons éliminé celles qui étaient trop techniques et exigeaient un entraînement spécial ou un outillage peu courant, pour choisir une méthode micro-colorimétrique de beaucoup plus pratique.

Ce procédé de dosage du sucre sanguin nous a permis de faire des recherches sur la glycémie à l'état normal et dans le diabète et de constater les variations apportées, soit par l'introduction dans le régime d'une certaine quantité de sucre, soit par l'application du jeûne et d'un régime restreint et soigneusement dosé.

TECHNIQUE DU DOSAGE

Examen des différents procédés.

Bien des procédés ont été décrits pour le dosage du sucre sanguin, depuis celui de Claude Bernard jusqu'à ceux des auteurs américains publiés dans ces derniers mois. Ils diffèrent entre eux tantôt par les moyens employés pour la désalbuminisation, tantôt par le procédé de dosage proprement dit du glucose dans le liquide filtré.

Nous allons rappeler brièvement les méthodes les plus répandues parmi toutes celles qui ont été proposées pour l'une et l'autre de ces opérations.

I. — DESALBUMINISATION.

Le premier but à atteindre est la précipitation des albumines, la glycose ne pouvant être analysée en solu-

tion albumineuse. On a cherché à l'obtenir par de nombreux procédés :

1° *Sulfate de soude*. — Claude Bernard qui le premier a démontré la présence du sucre sanguin employait la coction en présence du sulfate de soude comme procédé de désalbuminisation.

Cette méthode perfectionnée par Lépine et Barral en 1890, reprise par Lisbonne en 1913, est d'un emploi commode et rapide, mais elle donne en général des résultats trop élevés.

2° *Perchlorure de fer*. — Ce procédé, surtout employé par Seegen serait, d'après de Meyer, plus précis que le précédent mais il exige de nombreuses manipulations et est trop compliqué pour la pratique courante.

3° *Acétate de zinc*. — On obtient un précipité en employant une solution alcoolique d'acétate de zinc, précipité qui est ensuite lavé et précipité.

4° *Chlorure et nitrate mercuriques*. — Schenck précipite les albumines par le chlorure de mercure dont il enlève ensuite l'excès par l'hydrogène sulfuré.

Lépine et Boulud, Bierry et Portier, ont tous adopté une méthode similaire, employant le nitrate mercurique pour la désalbuminisation.

Patein a adopté ce procédé en remplaçant l'hydrogène sulfuré par de la poudre de zinc. Le zinc formant

avec le nitrate mercurique un amalgame insoluble.

Beaudouin a adopté dans sa thèse la même technique.

De Meyer a adopté le même procédé mais il pulvérise le précipité obtenu et l'épuise par l'eau bouillante.

Macleod, après avoir étudié longuement ces procédés, les condamne, car il conclut de ses recherches que le mercure entraîne avec lui, non seulement les albumines mais une certaine quantité de substances réductrices, ce qui fausserait le résultat.

5° *Acide phosphotungstique*. — Ce procédé, fort employé en Amérique, a été décrit par Waymouth Reid. On obtient un précipité granuleux, mais comme celui-ci retient une certaine quantité de sucre on doit l'épuiser par l'eau bouillante en l'écrasant dans un mortier. Ces lavages répétés demandent beaucoup de liquide que l'on doit ensuite concentrer, concentration assez longue entraînant une perte de temps.

II. — DOSAGE DE LA GLYCOSE

La désalbuminisation étant faite par l'un ou l'autre de ces différents procédés, il reste à doser la glycose dans le liquide clair et pour ceci encore un grand nombre de méthodes ont été décrites.

Nous ne faisons que mentionner le dosage par la *fermentation* ou par le *polarimètre* tous deux peu employés.

1° Dosage par les Méthodes chimiques. — Ces méthodes utilisent le pouvoir réducteur de la glycosé sur des solutions données.

a) *Solution mercurique*. La réduction des sels mercuriques en solution alcaline a été employée par Knapp.

b) *Solutions cupriques*. Celles-ci sont de beaucoup les plus employées par les différents auteurs. On se sert en général de la liqueur de Fehling. La solution contenant la glycosé est mise à bouillir en présence d'un excès de liqueur, il se forme de l'oxydule dont on évalue la quantité.

Quelle que soit la réaction prise comme base de la méthode on peut évaluer son intensité, soit :

- 1° En pesant le corps obtenu ;
- 2° En le dosant à l'aide de solutions titrées ;
- 3° Par des procédés colorimétriques.

Dosage par pesées. — Tachau qui réduit les sels mercuriques en solutions alcalines dose par pesées l'excès de ces sels.

Bien des auteurs qui emploient les sels cuivriques dosent l'oxydule en le transformant en cuivre métal-

lique dans un courant d'hydrogène et en pesant le cuivre obtenu. D'autres le transforment en oxyde cuivrique par l'oxygène et pèsent cet oxyde.

Toutes ces méthodes par pesées exigent une grande précision et sont longues à exécuter.

Dosage titrimétrique. — Le dosage des sels de cuivre par des liqueurs titrées a été employé par Mohr et par Gabriel Bertrand. Beaudouin dans sa thèse en a décrit minutieusement la technique.

La méthode de Bertrand consiste à dissoudre l'oxydure de cuivre dans une solution de sulfate ferrique et d'acide sulfurique : La quantité de sel ferreux formé est déterminée par un titrage au permanganate.

Le pouvoir oxydant de la solution de permanganate de potasse est soigneusement évalué au préalable à l'aide d'une solution d'oxalate d'ammoniaque. Connaissant le titre de la solution de permanganate, on sait d'après le nombre de centimètres cubes employés la quantité de fer oxydée (la quantité de permanganate qui oxyde une molécule d'oxalate d'ammoniaque oxydant deux atomes de fer de sulfate ferreux). La quantité de fer étant connue on établit le rapport du fer au cuivre et on en déduit le poids du cuivre présent dans la réaction.

La quantité de sucre de la solution à doser est donnée par des tables établissant les poids de glycose correspondants aux différents poids de cuivre.

Toutes les méthodes que nous venons de décrire et qui pour la plupart donnent d'excellents résultats sont cependant à critiquer en ce qu'elles exigent un minimum de 10 centimètres cubes et de préférence 25 centimètres cubes de sang pour un seul examen. D'où les recherches faites récemment par divers auteurs pour n'employer que des procédés microchimiques avec des quantités de sang variant de 5 centimètres cubes à 0,1 centimètre cube.

Lorsqu'il s'agit de titrer d'aussi petites quantités de glycose, la réaction est des plus délicates, aussi donnons-nous la préférence aux méthodes colorimétriques.

Dosage colorimétrique. — Les auteurs de ces méthodes ont tantôt construit une véritable échelle colorimétrique avec des solutions de glycose plus ou moins concentrées, tantôt comparé la couleur obtenue dans la réaction du glycose avec celle d'un étalon fixe obtenu avec un autre procédé.

Parmi les différentes méthodes nous avons donné la préférence à celle qui a été décrite en 1914 par Lewis

et Benedict en adoptant toutefois la modification de Pearce ou la technique d'Epstein pour de très petites quantités de sang.

Toutes ces méthodes sont basées sur le fait que l'acide picrique et le sucre en présence d'un alcali donnent à l'ébullition une réaction colorée qui est proportionnelle à la quantité de sucre.

Méthode de Lewis et Benedict.

Se basant sur le fait ci-dessus décrit, Lewis et Benedict font bouillir leur solution avec du carbonate de soude et de l'acide picrique et obtiennent une couleur rouge due à la formation d'acide picramique. L'acide picrique a aussi l'avantage de précipiter les albumines.

La technique décrite par ces auteurs est la suivante :

On prend 2 centimètres cubes de sang dans une pipette d'Ostwald au sommet de laquelle se trouvent quelques grains d'oxalate de potasse en poudre qui empêchent la coagulation. Le sang est versé dans un flacon de 25 centimètres cubes contenant 5 centimètres cubes d'eau, et l'on agite le flacon pour bien effectuer l'hémolyse. Lorsque le sang est laqué on ajoute 15 centimètres cubes d'une solution concentrée d'acide picrique et une ou deux gouttes d'alcool. On élève le contenu

du flacon à 25 centimètres cubes avec de l'eau et l'on agite. Après avoir filtré on prend 8 centimètres cubes du liquide obtenu par filtration et l'on y ajoute 2 centimètres cubes d'acide picrique concentré et 1 centimètre cube de solution de carbonate de soude à 10 p. 100 et le mélange est évaporé à la flamme libre dans un tube d'Iéna, jusqu'à ce que le volume soit très réduit ou qu'il se forme un précipité. On ajoute alors environ 3 centimètres cubes d'eau et la solution est de nouveau portée à l'ébullition. Le contenu du tube est alors versé dans un flacon de 10 centimètres cubes et élevé jusqu'à ce volume avec de l'eau, refroidi, filtré, et comparé dans un calorimètre de Duboscq avec la couleur obtenue en traitant, selon la même technique une solution de 0,64 milligrammes de dextrose. Mais cette solution-type peut s'altérer à la lumière; l'acide picramique, au contraire, donnant des solutions dont la couleur reste presque constante, on construit un étalon fixe avec une solution d'acide picramique dont la couleur est identique à celle qui a été obtenue avec les 0,64 milligrammes de dextrose quand le volume final de la réaction est 10 centimètres cubes.

Lewis et Bénédict obtiennent cet étalon en dissolvant à chaud 0 gr. 064 d'acide picramique dans 25 à 50 centimètres cubes d'eau distillée. On ajoute à cette solution

0 gr. 100 de carbonate de soude anhydre et l'on élève à un litre le volume de la solution obtenue.

Calcul du résultat. — Les 2 centimètres cubes de sang examinés ont été dilués à 25 centimètres cubes et l'on a pris pour le dosage 8 centimètres cubes de cette solution donc : $\frac{8 \times 2}{25} = 0 \text{ cm}^3 \text{ 64}$ de sang.

D'autre part le nombre de milligrammes de sucre dans la solution à examiner

$$\frac{\text{chiffre de la solution type}}{\text{chiffre de la solution inconnue}} =$$

nombre de milligrammes dans la solution type. Donc :

Nombre de milligrammes de sucre par cm^3 de sang est égale à :

$$\frac{\text{chiffre de la solution type}}{\text{chiffre de la solution inconnue}} \times$$

$$\frac{\text{n. de milligr. dans solution type}}{\text{n. de cm}^3 \text{ de sang employés}}$$

mais la quantité de sucre de la solution type étant de 0 mmg. 64 et la quantité de sang de $0 \text{ cm}^3 \text{ 64}$ la deuxième fraction est égale à l'unité et l'équation se simplifie.

Le nombre de milligrammes de sucre par centimètre cube de sang est égal à

$$\frac{\text{chiffre de la solution type}}{\text{chiffre de la solution inconnue}}$$

Il suffit donc de lire sur les échelles du colorimètre de Duboscq les chiffres marqués lorsque les solutions donnent la même teinte et le rapport de ces deux chiffres donne la quantité de sucre en milligrammes par centimètre cube de sang.

Nous avons employé fréquemment cette technique et avons chaque fois éprouvé une certaine difficulté à réduire les 11 centimètres cubes de liquide sur la flamme libre sans en perdre. Il faut pour cela un minimum de 15 à 20 minutes et beaucoup de patience car si l'on cherche à gagner du temps en chauffant davantage ou en secouant légèrement on perd du liquide.

Nous sommes donc entièrement d'accord avec la critique que Pearce a faite de la méthode. Le procédé de cet auteur qui consiste à mettre les tubes à l'autoclave et à les chauffer de 15 à 30 minutes à une pression de 2 kg. 500 par centimètre cube doit donc être considéré comme une réelle amélioration.

Méthode d'Epstein

Dans la méthode de Lewis et Bénédict comme dans celle de Pearce il faut 2 centimètres cubes de sang et un colorimètre coûteux. Un autre auteur américain

Epstein, de New-York, a décrit une méthode plus simple en n'employant que le 1/10 des doses de Lewis et Bénédic. De plus Epstein se sert pour les dosages d'un appareil semblable à celui de l'hémoglobinomètre de Sahli-Gowers comprenant un pied dans lequel on peut fixer, d'un côté un tube gradué prêt à recevoir la solution à examiner, de l'autre un tube de même calibre qui contient une solution colorée servant d'étalon.

Le sang est prélevé à l'aide d'une pipette semblable à celle de l'hémoglobinomètre mais un peu plus large graduée à 0 cm³ 1 et 0 cm³ 2.

Nous avons employé pour nos dosages de sucre sanguin un procédé dérivant de celui de Lewis et Bénédic et apportant quelques modifications à celui d'Epstein à qui nous avons, du reste, emprunté les appareils.

III. — EXPOSÉ DE LA TECHNIQUE PERSONNELLE

Avant de procéder au dosage on doit préparer les réactifs suivants :

- 1° Solution saturée d'acide picrique.
- 2° Solution de carbonate de soude à 10 p. 100.
- 3° Solution de fluorure de sodium à 0,20 p. 100.

On met 8/10 de centimètre cube de la solution de fluorure de sodium dans un tube à essai et l'on ajoute les 0 cm³ 2 de sang prélevés avec la pipette. On agite légèrement le tube et quand le sang est bien laqué on ajoute goutte à goutte de l'acide picrique jusqu'à la division 2,5 que porte le tube à essai, soit 1 cm³ 5 et l'on secoue doucement le tube à chaque addition.

Les albumines se précipitent, le sucre reste en solution avec l'excès d'acide picrique.

Le tube, bouché du doigt, est alors fortement agité, et le contenu filtré ou centrifugé 1 à 2 minutes.

Un centimètre cube du liquide filtré ou de la solution qui surnage est mis dans un tube à essai non gradué, et chauffé attentivement sur la flamme nue jusqu'à ce qu'il ne reste plus que deux ou trois gouttes. On ajoute alors 1/2 centimètre cube de la solution de soude à 10 p. 100 et l'on chauffe de nouveau jusqu'à ce que le contenu se réduise encore à 2 ou 3 gouttes. La couleur change alors du jaune au rouge intense ou au brun rougeâtre et la réaction est terminée. Il ne reste plus qu'à ajouter 5 ou 6 gouttes d'eau distillée et après avoir chauffé doucement on verse ce contenu dans le tube gradué de l'hémoglobinomètre de Sahli-Gowers. Le tube à essai est rincé plusieurs fois avec quelques gouttes d'eau, et cette eau après avoir été chauffée est ajoutée au

contenu du tube gradué. On élève ainsi par des additions successives le contenu jusqu'à la division 50. (Si le tube de l'hémoglobinomètre est bien calibré il contient alors 1 centimètre cube de liquide et il est bon avant de commencer les recherches de vérifier le tube et d'ajouter au besoin des perles de verre pour élever le niveau à la division 50).

La couleur de la solution ainsi obtenue est comparée avec celle de deux tubes témoins dans lesquels se trouvent des mélanges d'acide picrique et d'acide picramique alcalinisés par du carbonate de soude.

Si la solution examinée est plus foncée que la solution du tube A et plus claire que celle du tube B on prend le tube A comme échelle de comparaison et la solution du tube gradué est étendue d'eau goutte à goutte jusqu'à ce que sa couleur soit tout à fait semblable à celle du tube type.

La couleur du tube A correspond à celle d'une solution de 0,05 p. 100 de sucre. Si la solution à examiner présente sous le même volume, c'est-à-dire à la division 50 la même couleur que celle de la solution type, c'est qu'elle contient également 0,05 p. 100 de sucre, soit 50/1000.

Il suffira donc de diviser par 1000 le nombre lu sur l'échelle graduée au moment où l'on est arrivé à obtenir

deux couleurs semblables, pour obtenir le pourcentage de sucre contenu dans le sang à examiner.

Si l'on emploie le tube B dont la couleur correspond à celle d'une solution de 0,1 p. 100, le nombre lu sur l'échelle devra être multiplié par 2 avant d'être divisé par 1000.

C'est ainsi que si la dilution atteint la 75^e division le pourcentage de sucre sera 0,075 si l'on a employé le tube A comme témoin, soit 0,750 par litre de sang et $\frac{75 \times 2}{100} = 0,150$ ou 1,50 par litre, si l'on a employé le tube B.

Examen critique du procédé employé.

Avantages. — La petite quantité de sang employée permet de faire un grand nombre d'examens tant chez l'adulte que chez l'enfant.

Au point de vue expérimental on peut analyser le sang de petits animaux ce qui était impossible avec la technique de Bertrand qui exigeait trop de sang.

Cette petite quantité de sang peut être prélevée au bout du doigt ou au lobe de l'oreille ce qui supprime la ponction veineuse. Enfin il nous a fallu en moyenne 10 minutes pour faire un dosage de sucre sanguin et ce résultat se passe de commentaires.

Exactitude. — On pourrait craindre que le pourcentage d'erreurs ne soit beaucoup plus élevé, étant donnée la faible quantité de sang prélevée. Nous avons donc jugé prudent de vérifier la méthode avec des solutions de glycose exactement titrées et voici quels ont été les résultats obtenus.

TABLEAU I

Solution de glycose à 0,05 p. 100.

Tube type A.

Analyse n° 1.....	Résultat	0,047 p. 100
— 2.....	—	0,051 —
— 3.....	—	0,049 —
— 4.....	—	0,050 —
— 5.....	—	0,054 —
— 6.....	—	0,048 —

TABLEAU II

Solution de glycose à 0,10 p. 100.

Tube type B.

Analyse n° 1.....	Résultat	0,096 p. 100
— 2.....	—	0,098 —
— 3.....	—	0,102 —
— 4.....	—	0,100 —
— 5.....	—	0,098 —
— 6.....	—	0,106 —

L'erreur la plus forte est donc de 0,004 p. 100 ce qui reste dans les limites de l'erreur permise dans des expériences de laboratoire.

Nous constatons également que sur 6 dosages nous arrivons dans le premier tableau à un total de 0,299, au lieu de 0,300, différence bien minime. Dans le deuxième tableau le résultat total est de 0,600, chiffre exact, les résultats partiels obtenus s'étant mutuellement compensés.

Étude de la glycémie normale.

En faisant une revue de la littérature médicale on constate que la teneur du sang en sucre varie avec les auteurs.

Sucre sanguin normal d'après les auteurs.

	Minimum	Maximum
Claude Bernard.....	0,54	1,12
Bang.....	1,00	1,20
Lieffmann et Stern.....	0,65	1,20
Leire.....	0,60	1,10 (50 cas).
Frank (Bertrand).....	0,6	1,10
Jacobsen.....	0,90	1,16 (14 cas).
Purjis (Bertrand).....	0,45	0,87
Norden.....	0,50	1,50
Kowarsky.....	0,5	1,10
Naunyn.....	0,80	0,90
Strause.....	0,4	0,8
Seegen.....	0,44	1,70
Hopkins.....	0,65	1,00
Cummings et Piness.....		1,20 (100 cas).
Myers et Bailey.....	0,90	1,10
Joslin.....	0,60	1,10
Epstein.....	0,70	1,20
Lépine et Boulud.....		1,48
Baudouin.....	1,25	1,50

Le minimum est donc de 0,44 et le maximum de 1,50 ce qui constitue un écart considérable.

Nous avons recherché chez douze personnes bien portantes la teneur du sang en sucre. Le sang était prélevé le matin à jeun, au réveil, et nous donnons dans le tableau suivant les résultats obtenus :

Glycémie normale.

Évaluation personnelle.

Age	Sexe	Sucre par litre
22	féminin	0,75
25	féminin	0,64
56	masculin	0,79
32	féminin	0,85
41	masculin	0,86
29	féminin	0,90
80	féminin	0,92
26	masculin	0,95
29	féminin	0,98
43	féminin	1,02
28	féminin	1,05
49	masculin	1,09
Moyenne :		0,90

Variations de la glycémie

Nous avons recherché quelles étaient les variations de la glycémie sous l'influence de modifications physiologiques, et en particulier dans les cas suivants :

- 1°) Après une saignée massive.
- 2°) Après l'ingestion d'hydrates de carbone.

1° Influence des saignées massives.

Claude Bernard le premier a démontré cette influence. Il cite l'exemple d'un chien ayant au début de l'expérience 1 g. 56 de glycose dans le sang et après saignée 3 g. 50 de glycose.

Notre procédé d'examen nous permettant de faire l'expérience sur de petits animaux, nous avons examiné des lapins dont le sucre sanguin a été dosé avant et après la saignée.

1^{re} EXPÉRIENCE

Lapin gris, collier blanc, poids 2 kilos.

0 cm³, 2 de sang sont prélevés dans la veine marginale de l'oreille et dosés contiennent 0,198 de sucre p. 100.

On enlève alors 26 centimètres cubes de sang par ponction cardiaque, procédé très rapide pendant lequel

le lapin ne s'est pas débattu. Résultat de l'examen de 0 cm.³, 2 de sang pris dans la veine marginale une heure après l'intervention :

0 g. 230 de sucre p. 100.

2^e EXPÉRIENCE

Lapin gris, poids 2 kg. 750

1^{er} examen 0 g. 80 de sucre par litre

Saignée par ponction car-

diaque. 40 cm³

2^e examen 1 heure après. . 1 g. 30

Urines 62 centimètres cubes ne contenant pas de glycose.

3^e EXPÉRIENCE

Lapin blanc, poids. 2 kg. 500

1^{er} dosage 1 g. 20

Saignée par ponction car-

diaque. 30 cm³

2^e dosage 1 heure 1/2

après 1 g. 60

Urines 83 cm³, pas de glycose.

Il y a donc hyperglycémie manifeste après la saignée d'où l'importance de prises de sang très légères au cours d'évaluations multiples de sucre sanguin.

Bien des théories ont été données pour expliquer cette hyperglycémie.

Pour certains auteurs, Bang en particulier, l'augmentation de la quantité de sucre après la saignée est d'origine psychique. Pour Epstein il s'agirait d'un processus de compensation, l'organisme tendant à conserver le sucre sanguin à un niveau constant proportionné aux besoins des tissus.

Dès que l'on a soustrait par la saignée une certaine quantité de glycose, le foie en met immédiatement en circulation une quantité égale ; mais la saignée a enlevé en même temps une certaine quantité de liquide qui n'est pas remplacée aussitôt, d'où concentration plus grande de la masse sanguine et hyperglycémie apparente.

Nous avons essayé dans une série d'expériences de vérifier l'hypothèse d'Epstein. Pour cela nous avons pris des lapins auxquels, comme dans l'expérience précédente on a soustrait une certaine quantité de sang par ponction cardiaque. Après avoir dosé le sucre sanguin avant et après l'expérience, on injecte dans la veine marginale de l'oreille une quantité de sérum physiologique égale à la quantité de sang prélevé. Deux heures après le sucre sanguin était de nouveau dosé. Voici le résultat de ces différentes expériences :

A) Lapin de 2 kilos 800 à jeun depuis le matin.

Sucre p. 100 : 0,110

On prélève 40 centimètres cubes de sang ponction cardiaque.

Sucre p. 100 : 0,142

On injecte 40 centimètres cubes de sérum physiologique.

Sucre p. 100 : 0,118

B) Lapin 2 kilos 250 à jeun.

Sucre p. 100 : 0,142

Saignée de 26 cm³

Sucre p. 100 : 0,166

Injection 26 centimètres cubes sérum physiologique.

Sucre p. 100 : 0,150

C) Lapin de 1 kilo 850 à jeun.

Sucre p. 100 : 0,092

Saignée de 20 centimètres cubes.

Sucre p. 100 : 0,120

Injection de 20 centimètres cubes sérum physiologique.

Sucre p. 100 : 0,102.

Les résultats que nous avons obtenus confirment donc bien la théorie d'Epstein. Cet auteur étend sa théorie à un grand nombre de cas et explique par les effets de la variation de volume sanguin sur le pourcentage de sucre du sang non seulement les hyperglycémies consécutives à la saignée mais un grand nombre d'hyperglycémies. C'est ainsi qu'il attribue à une diminution du volume du sang l'hyperglycémie constatée après anesthésie par l'éther. De même les variations apparentes de la quantité de sucre sanguin dans le cours d'une même journée seraient dues en grande partie à des variations de volume. Il s'agit tantôt de l'augmentation du volume sanguin sous l'influence de l'ingestion d'aliments ou de boissons, tantôt au contraire, de la diminution de volume due à une déshydratation par transpiration, diurèse, ou même rétention par œdème comme dans certaines néphrites.

Dans ces différents cas, il est intéressant de constater qu'il n'y a jamais de glycosurie quel que soit le degré d'hyperglycémie. L'intégrité du rein ayant été recherchée on ne pourra expliquer l'absence de glycosurie signalée par Lewandowski, Rose, Bang et d'autres auteurs, que par la *valeur relative* de l'hyperglycémie constatée.

Si l'on admet cette théorie, il est donc de toute

importance de toujours évaluer le volume sanguin et corriger le dosage du sucre selon le volume constaté au même moment.

MESURE DU VOLUME SANGUIN.

Certains auteurs se sont proposés d'évaluer le volume total, d'autres au contraire recherchent le volume relatif d'un moment à l'autre de l'expérience.

Parmi les premiers procédés, celui de MM. Keith, Rowntree et Geraghty consiste à introduire un colorant non toxique dans la circulation, colorant lentement absorbable qui reste assez longtemps pour être mélangé au plasma.

On détermine ensuite colorimétriquement la concentration du colorant dans le plasma par comparaison avec un étalon fixe formé d'un mélange de colorant et sérum. Le colorant employé, rouge vital, étant actuellement introuvable, nous avons écarté ce procédé.

Toutes les autres méthodes employées ne mesurent que le volume sanguin relatif, c'est-à-dire les variations de ce volume au cours d'une expérience donnée en prenant comme point de comparaison le volume constaté au début de cette expérience.

Différents physiologistes ont démontré que le volume

sanguin était inversement proportionnel au taux de l'hémoglobine ou au volume des globules sanguins, ceux-ci variant dans 100 centimètres cubes de sang selon la concentration plus ou moins grande de ce sang.

Chisholm, Boycott et Douglas ont décrit des procédés de dosage du volume du sang basés sur la recherche de l'hémoglobine, tandis que Tachatz et Epstein ont recherché le volume des globules.

Epstein emploie pour cela les tubes capillaires de l'hématocrite. Il prend de petits tubes bien calibrés d'un diamètre de 0,5 à 1 millimètre et d'une longueur de 6 à 8 centimètres dont l'une des extrémités est effilée.

L'extrémité du tube est trempée dans de l'hirudine dont quelques grains restent adhérents aux parois et empêchent la coagulation immédiate. Le sang est mis alors en contact avec l'extrémité du tube et remplit bientôt les $\frac{2}{3}$ de celui-ci. L'extrémité effilée est alors fermée à la flamme d'un bec Bunsen et l'on mesure la hauteur de la colonne sanguine avec un millimètre.

Le tube étant alors centrifugé 10 minutes, on mesure la hauteur de la colonne de plasma obtenue et la différence entre la hauteur de la colonne sanguine originale et celle de la colonne de plasma donne la hauteur des globules.

Si un premier examen nous donne :

Cellules 50 p. 100

Plasma 50 p. 100

Et un deuxième examen :

Cellules 45 p. 100

Plasma 55 p. 100

c'est que le sang était dilué lors de la deuxième expérience et le rapport de son volume à ce moment est inversement proportionnel à celui des cellules :

$$45 : 50 = 111,1 : 100$$

Donc le volume sanguin relatif au moment de la deuxième expérience est 111,1 p. 100 du volume sanguin au moment de la première.

TOLÉRANCE DES INDIVIDUS NORMAUX AU GLYCOSE

L'expérience de la glycémie expérimentale a été faite à différentes reprises par divers auteurs.

Baudouin après avoir examiné le sang de six personnes normales leur fit ingérer 100 grammes de glycose. Le sang fut de nouveau examiné une heure, puis deux heures après l'ingestion. Une élévation marquée du sucre sanguin fut constatée une heure après ; deux heures après, au contraire, le sucre sanguin était presque entièrement revenu à la normale.

Frank a trouvé les mêmes résultats sur huit personnes examinées.

Tachau en examinant 19 sujets n'a pas trouvé d'hyperglycémie une heure après l'ingestion de 100 grammes de glycose, ce qui est en contradiction avec les résultats précédents.

Bang a trouvé une augmentation de la glycémie après l'ingestion de 100 grammes de glycose, augmen-

tation qui n'était pas plus élevée avec 150 grammes.

Bergmark a trouvé des enfants et des adultes examinant le sang une heure, deux heures, et parfois trois heures après avoir donné de 10 à 100 grammes de glycose, lactose, saccharose et maltose. L'élévation maxima après ces différentes doses fut trouvée de une à une heure et demie après l'ingestion, la glycémie revenant à la normale au bout de deux à trois heures. Le résultat a été le même quelle que soit la variété de sucre employée.

Cumming et Piness ont donné 100 grammes de glycose à 38 individus normaux à jeun. La glycémie était plus marquée à la fin de la première heure que de la deuxième; élévation de près de 50 p. 100 au bout de la première heure s'abaissant à 25 p. 100 au bout de la deuxième heure.

Nous avons voulu nous faire une opinion personnelle sur cette question et avons recommencé l'expérience sur cinq personnes parfaitement normales à qui l'on a donné le matin au réveil une tasse de café noir contenant 100 grammes de glycose. Le sucre sanguin a été dosé avant l'expérience ainsi qu'une heure et deux après et voici les résultats obtenus :

Age	Sexe	Avant	1 h. après	2 h. après
22	féminin	0,75	1,25	1,08
27	féminin	0,78	0,95	0,80
32	féminin	0,85	0,92	0,95
41	masclin	0,86	1,20	1,03
43	féminin	1,02	1,65	1,05

DIABÉTIQUES

A l'exception du cas n° 3 qui est resté presque stationnaire, nos résultats correspondent donc à ceux qui ont été obtenus par Cummings, Baudouin, Frank et Bergmark et s'opposent à ceux de Tachau.

tolérance des diabétiques aux hydrates de carbone.

Cummings et Piness ont étudié 14 diabétiques auxquels ils ont donné des quantités de glucose et dont ils ont analysé le sucre sanguin une heure et deux heures après l'ingestion. Ils ont trouvé une quantité de sucre plus grande au bout de la deuxième heure qu'au

VARIATIONS DE LA GLYCÉMIE CHEZ LES DIABÉTIQUES

Nous avons trouvé intéressant d'étudier les variations de la glycémie chez les diabétiques à la suite de modifications alimentaires. Pendant trop longtemps, en effet, le régime du diabétique n'a été basé que sur la présence ou l'absence de sucre dans les urines alors que l'examen concomitant du sucre sanguin doit souvent guider la thérapeutique, et donne des éléments de pronostic.

Tolérance des diabétiques aux hydrates de carbone.

Cumming et Piness ont étudié 14 diabétiques auxquels ils ont donné 100 grammes de glycose et dont ils ont analysé le sucre sanguin une heure et deux heures après l'ingestion. Ils ont trouvé une quantité de sucre plus grande au bout de la deuxième heure qu'au bout de la première, contrairement à ce qui se produit

chez l'individu normal. Nos recherches personnelles nous ont donné un résultat semblable, quoique nous n'ayons opéré qu'avec 50 grammes de glycose et sur des sujets qui semblaient pouvoir bien tolérer cet écart de régime.

Nous donnons ci-dessous les observations des différents cas ainsi traités et les résultats obtenus.

Observations de glycémie expérimentale chez des diabétiques.

A

Salle Saint-Denis, N° .

Malade se plaignant de fatigue générale et de céphalées fréquentes. Polyurie (3 litres 500 en 24 heures). Polydipsie. Examen des urines : pas d'albumine : 12 grammes de sucre par litre.

Le 8 octobre à 9 heures du matin, le malade étant à jeun on lui donne une tasse de café noir contenant 50 grammes de glycose, après avoir dosé le sucre sanguin s'élevant à 1 gr. 15 par litre.

A 10 heures le sucre sanguin s'élève à : 1,95 par litre

A 11 heures le sucre sanguin s'élève à : 2,20 par litre.

B

Salle Saint-Augustin, N° 25.

M. H. Pierre, 67 ans.

Pas d'antécédents personnels ni héréditaires.

Il y a 10 ans, le malade a eu un anthrax. Ses urines ont été analysées à ce moment et l'on a trouvé 48 grammes de sucre par litre.

En novembre 1917, le malade reste 13 jours à l'hôpital pour une légère congestion pulmonaire (?)

Les urines analysées (3 litres en 24 heures) contiennent 14 grammes de sucre par litre.

Le malade entre le 4 décembre 1917 à l'hôpital dans la salle Saint-Augustin se plaignant de dyspnée. A l'auscultation, un peu de bronchite et d'emphysème. L'état général est bon.

Les urines analysées contiennent 12 g. 20 de sucre par litre.

Le 12 décembre, le malade étant à jeun, on analyse le sucre sanguin, puis on administre une tasse de café noir contenant 50 grammes de glycose.

A 9 heures le sucre sanguin est de 1,17 (avant ingestion)

A 10 heures — — — 1,60

A 11 heures — — — 2,03

12 — — — 1,75

Nous n'avons pu obtenir des urines qu'à 11 heures 200 centimètres cubes contenant 32 grammes de sucre par litre.

C

Mme G. R. âgée de 43 ans, cas Epstein.

Entre à l'hôpital le 18 novembre 1914. Se plaint de prurit vulvaire, faiblesse, amaigrissement. Polydipsie et polyurie.

Le prurit a débuté pendant l'été 1914, a disparu pendant un certain temps et a recommencé deux mois avant l'entrée de la malade à l'hôpital. La polydipsie et la polyurie datent de 3 mois.

Examen clinique. — La malade présente un mauvais état général. La peau est sèche. L'haleine répand une odeur d'acétone.

Appareil respiratoire. — Signes de bronchite chronique.

Appareil circulatoire. — Les bruits du cœur sont affaiblis.

Abdomen. — Souple. Le foie déborde les fausses côtes.

Appareil génital. — Rougeur de la vulve. Augmentation de volume de l'utérus.

Urines 2,1 à 4,2 p. 100 de sucre.

23 novembre. — Le sucre sanguin et le volume relatif du sang sont déterminés dès le matin, la malade étant à jeun. Immédiatement après on donne 200 centimètres cubes de café noir dans lequel on fait fondre 50 grammes de glycose.

Le sang est prélevé toutes les heures et analysé ainsi que l'urine :

Voici les résultats obtenus :

500 centimètres cubes de café noir dans lequel on fait fondre 50 grammes de glycose. Le sang est prélevé toutes les heures

et analysé ainsi que l'urine :

Voici les résultats obtenus :

Ce malade ayant continué à être mise à un régime sévère la

Heures-	Sucre sanguin corrigé d'après le volume sanguin relatif	Urines		Sucre Total grammes
		Quantité cm ³	Sucre 0/0	
—	—	—	—	—
9.30	0.152			
10.30	0.283	142	5.71	8.11
11.30	0.206	62	5.45	3.38
12.30	0.183	33	4.00	1.32
1.30	0.130	17	1.34	0.26
2.30	0.144	14	2.25	0.32
3.30	0.158			

Cette malade ayant ensuite été mise à un régime sévère la glycosurie a disparu rapidement et le sucre sanguin est revenu à la normale. L'état général s'est également grandement amélioré.

D

Cas Cummings Piness.

Dr E..., âgé de 30 ans. A présenté il y a 4 ans de la glycosurie, polyurie, et de la furonculose rebelle, qui n'a cédé à aucun traitement jusqu'au jour où le malade a été mis à un régime sans hydrates de carbone. La glycosurie a alors disparu.

Volume relatif du sang s'est déterminé dès le matin, le malade étant à jeun. Immédiatement après on donne 200 centimètres cubes de café noir dans lequel on fait fondre 50 grammes de glycose. Le sang est prélevé toutes les heures et analysé ainsi que l'urine.

Voici les résultats obtenus :

Ce malade ayant ensuite été mis à un régime sévère la

glycosurie a disparu rapidement et le sucre sanguin est revenu à la normale. L'état général s'est également grandement amélioré.

E

Cas Cummings Piness.

D^r E..., âgé de 30 ans. A présenté il y a 4 ans de la glycosurie, polyurie, et de la furunculose rebelle, qui n'a cédé a aucun traitement jusqu'au jour où le malade a été mis à un régime sans hydrates de carbone. La glycosurie a alors disparu.

L'examen du sang le malade étant à jeun montre 65 milligrammes de sucre pour 100 centimètres cubes.

On fait alors ingérer 100 grammes de glycose et une heure après le sucre sanguin est à 135 milligrammes p. 100. Deux heures après 90 milligrammes p. 100.

Par conséquent quantité de sucre normale à jeun, élévation marquée au bout d'une heure et diminution au bout de deux heures, la quantité de sucre restant encore de 50 p. 100 plus élevée que le chiffre obtenu à jeun.

F

Madame E., âgée de 34 ans.

Encore en traitement mais dont les urines n'ont pas contenu de sucre pendant quelque temps.

A jeun 65 milligrammes de sucre dans 400 centimètres cubes de sang. Une heure après administration de 400 grammes de glycose : 432 milligrammes. Deux heures après l'ingestion de glycose : 421 milligrammes.

Donc faible tolérance pour le sucre. Pendant cette épreuve une légère glycosurie s'est développée.

Les deux cas cités ici de Cummings et Piness montrent donc des résultats différents de ceux que nous avons obtenus et de ceux que nous avons cités plus haut des mêmes auteurs.

Cummings et Piness expliquent cette contradiction de la façon suivante. Dans les deux cas cités il s'agit d'individus ayant eu du diabète mais dont l'état actuel est grandement amélioré et qui ne présentent plus ni hyperglycémie ni glycosurie. Ils ont une tolérance modérée aux hydrates de carbone.

Au contraire lorsque ces auteurs ont expérimenté avec de véritables diabétiques en évolution ils ont trouvé des résultats semblables aux nôtres, c'est-à-dire une élévation de la teneur du sang en sucre plus marquée deux heures après qu'une heure après l'ingestion du glycose.

Ces auteurs en concluent que chez les sujets présentant un diabète sévère ou sérieux la quantité de sucre sanguin est plus élevée deux heures après avoir

donné 100 grammes de glycose qu'elle ne l'est une heure après.

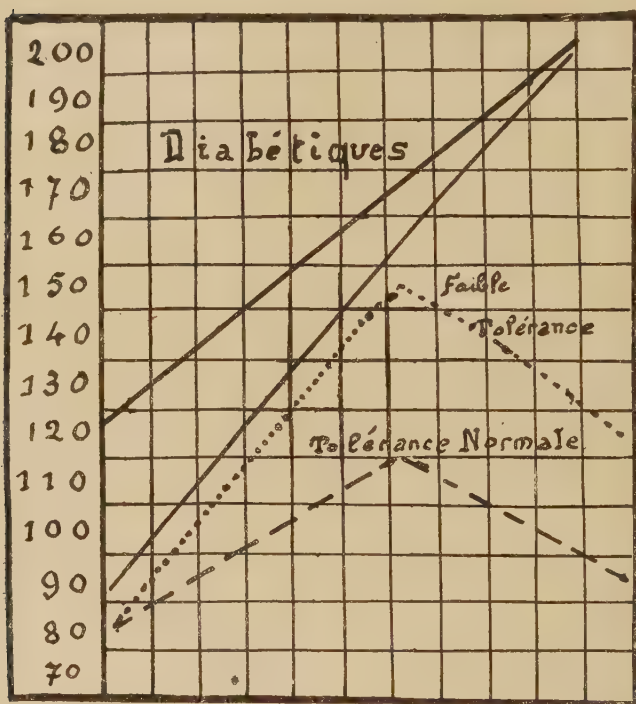
Dans les formes moyennes le sucre sanguin peut avoir un taux normal et ce n'est que la glycémie expérimentale qui permettra de décèler la diminution de la tolérance aux hydrates de carbone. L'administration du glycose est suivie d'une élévation du sucre sanguin plus haute que dans la normale, et cette hausse progresse dans la deuxième heure qui suit l'ingestion.

Lorsqu'il s'agit d'une diminution de la tolérance aux hydrates de carbone sans diabète le sucre sanguin, normal au début de l'expérience s'élève ensuite moins que dans les cas de diabète et plus que dans les cas normaux et l'élévation est plus marquée au bout de la première heure que de la deuxième.

Tolérances variées pour le glucose

(d'après Cummings et Piness)

L'épreuve de la glycosurie alimentaire ainsi envisagée



peut servir à un diagnostic précoce de la tolérance de l'organisme aux hydrates de carbone et parfois déceler un diabète latent.

Influence du régime alimentaire et du jeûne sur le sucre sanguin des diabétiques.

En 1915, F.M. Allen a décrit à Washington les résultats obtenus par son traitement du diabète. Ce traitement que nous décrirons plus loin d'une façon détaillée consiste à faire jeûner le malade jusqu'à disparition du sucre dans les urines et à le mettre ensuite à un régime sévère dans lequel les hydrates de carbone sont soigneusement dosés.

L'introduction du jeûne absolu dans le traitement des diabétiques avait déjà été préconisée chez nous par Guelpa.

Joslin qui pendant un an a expérimenté ce traitement dans les services de diabétiques de Boston est enchanté des résultats obtenus. « Grâce à Allen, dit-il au cours de l'un de ses compte-rendus, nous ne nous contentons plus d'hospitaliser nos diabétiques, nous les traitons et obtenons d'excellents résultats ».

Traitement du diabète par la méthode d'Allen.

1°. — Jeune.

Le malade doit jeûner jusqu'à ce que les urines ne contiennent plus de sucre. Il peut boire de l'eau à volonté et une tasse de thé et de café s'il le désire. Si le sucre persiste après 2 jours de jeûne, on peut donner par doses fractionnées 300 centimètres cubes par jour de bouillon de viande très léger.

Il n'a jamais fallu à Joslin plus de 5 jours pour faire disparaître le sucre des urines de ses malades. Ceux-ci sont maintenus au lit pendant ce traitement.

2°. — Alcool

Si le malade présente un léger degré d'acidose (acide diacétique), on lui administre 0,5 centimètres cubes d'alcool par kilogramme de poids du corps et par jour jusqu'à ce que l'acide disparaisse. L'alcool est donné par petites quantités toutes les 3 heures.

3°. — Tolérance aux hydrates de carbone

Les différents aliments sont classés d'après leur teneur approximative en hydrates de carbone sur des listes qui sont remises aux malades.

La diète hydrocarbonée permet de la viande, du poisson, des bouillons, gélatine, œufs, beurre, olives, huile, café, thé, ces différents aliments ne contenant pas d'hydrates de carbone.

Les légumes et les fruits sont classés en 4 groupes de 5, 10, 15 et 20 p. 100 d'hydrates de carbone.

Quand les urines de 24 heures ne contiennent plus de sucre, on peut donner 150 grammes de légumes 5 p. 100, et continuer à ajouter 5 grammes d'hydrates de carbone chaque jour jusqu'à 20 grammes; et en augmentant de 5 grammes par jour, on choisit successivement les légumes et fruits des groupes.

On peut arriver ainsi aux aliments les plus riches en hydrates de carbone, qui sont, par ordre de croissance, les pommes de terre, le pain et la farine d'avoine. Ces deux derniers aliments sont presque toujours interdits en pratique.

Le sucre doit toujours être soigneusement recherché dans les urines, car, dès qu'il apparaît de nouveau, on diminue les hydrates de carbone. De toute façon, on

ne doit jamais dépasser une tolérance de 3 grammes d'hydrates de carbone par kilogramme de poids du corps.

4°. — Tolérance aux albuminoïdes

Lorsque les urines ne contiennent plus de sucre depuis 2 jours, on peut ajouter au régime 20 grammes d'albumines (3 œufs environ) et 15 grammes d'albumines par jour sous forme de viande, jusqu'à ce que le malade reçoive 1 gramme d'albumines par kilogramme de poids, quantité qui s'abaisse à $3/4$ de gramme quand la tolérance aux hydrates de carbone est nulle, et qui peut au contraire s'élever plus tard jusqu'à 15 grammes par kilogramme de poids.

5°. — Tolérance pour les graisses.

Lorsqu'on donne des albuminoïdes sous forme de viande ou d'œufs, une certaine quantité de graisses est nécessairement ingérée en même temps. Il ne faut donc pas ajouter de graisses sous une autre forme jusqu'à ce que la ration d'albuminoïdes ait atteint 1 gramme par kilogramme.

Si, cependant, la tolérance aux albuminoïdes était inférieure à ce taux, il faudrait ajouter au régime une quantité de graisses indépendante de celle qui est

ingérée dans les œufs et la viande. Cette quantité doit être d'environ 25 grammes par jour, jusqu'à ce que le malade ne maigrisse plus ou qu'il ne reçoive pas plus de 40 calories par kilogramme de poids.

6°. — Réapparition du sucre.

Si le sucre réapparaît dans les urines on doit faire jeûner le malade pendant 24 heures ou jusqu'à ce que le sucre disparaisse de nouveau. On reprend alors le même régime que celui qui avait été adopté au moment de la réapparition du sucre en diminuant toutefois les hydrates de carbone de moitié. On maintient ce taux réduit jusqu'à ce que les urines aient été privées de sucre pendant 2 semaines et de toutes façons on ne doit pas alors augmenter de plus de 5 grammes par semaine.

7°. — Jour de jeûne hebdomadaire.

Lorsque la tolérance est au dessous de 20 grammes d'hydrates de carbone, le malade doit jeûner un jour sur sept.

Quand le taux est de 20 à 50 grammes d'hydrates de carbone on tolère ce jour-là l'ingestion de légumes du groupe 5 p. 100, et la moitié de la quantité habituelle de graisses et d'albuminoïdes.

Quand la tolérance est de 50 à 100 grammes d'hydrates de carbone on ajoute également les légumes des groupes 10 et 15 p. 100.

Si la tolérance est de plus de 100 grammes d'hydrates de carbone on diminue tout simplement de moitié la quantité d'hydrates de carbone un jour sur sept.

Voici quelles sont les grandes lignes du traitement appliqué à l'heure actuelle en Amérique.

Il nous a semblé regrettable que certains auteurs américains n'envisagent que la teneur des urines en sucre et non celle du sang pour doser le régime des malades et justifier l'opportunité du traitement, et nous avons essayé de rechercher quelle était la variation de la glycémie au cours de ce traitement.

Il ne nous a pas toujours été facile de mettre nos diabétiques des hôpitaux à une diète absolue et prolongée, mais nous avons soigneusement dosé leur régime conformément aux indications d'Allen et avons dosé le sucre sanguin au cours de ce traitement.

PREMIER GROUPE DE CAS.

A) Observation personnelle.

Madame F..., 55 ans. Hôtel Dieu. — Service de M. le Professeur Roger.

Il y a dix ans la malade se plaignant de troubles digestifs

va consulter un médecin. Un examen des urines ayant été fait alors révèle la présence de sucre.

Depuis cette époque la malade s'observe davantage, elle suit de temps à autre un régime et fait faire de fréquentes analyses d'urines. Ayant remarqué que depuis quelque temps la quantité de sucre s'élève de 6 à 8, puis 11 grammes par litre, elle vient consulter pour ce fait.

Pas d'antécédents héréditaires.

Etat actuel. — Polyphagie et polydipsie marquées; polyurie de 3 à 4 litres en 24 heures.

La malade se plaint de céphalées fréquentes.

Au mois de juin 1917 elle est allée consulter dans le service d'ophtalmologie se plaignant d'un brouillard devant les yeux.

Examen de la malade. — Il s'agit d'une malade paraissant en bonnes conditions, non amaigrie et paraissant au contraire assez forte.

La peau est plutôt sèche. Les dents sont toutes tombées spontanément.

L'abdomen est souple, le foie ne déborde pas les fausses côtes.

Poumons et cœur normaux.

3 septembre. — La malade est laissée au régime normal.

Au bout de 24 heures les urines sont recueillies (3 l. 750) et analysées, elles contiennent 12 grammes de sucre par litre.

Le sucre sanguin s'élève à 2 g. 10.

On met alors la malade pendant 24 heures à un régime lacté peu abondant : un demi-litre de lait dans la journée, un peu de bouillon très léger et de café noir.

4 septembre. — Le sucre sanguin est à 1 g. 98

Les urines (2 l. 800) contiennent 9 grammes de sucre par litre.

La malade est mise alors à un régime comprenant 500 grammes par jour de légumes 5 p. 400 (choux-fleurs, choux radis, épinards, laitues, asperges, tomates, céleris, etc..), café noir, bouillon. Au bout de 6 jours de ce régime la malade n'a plus dans les urines que des traces de sucre.

Sucre sanguin : 1 g. 70.

On permet alors au 8^e jour 3 œufs par jour, soit 20 grammes environ d'albuminoïdes. Le sucre est encore absent des urines. Le sucre sanguin est 1 g. 15.

La malade se sent beaucoup mieux portante. Tous les malaises signalés plus haut ont disparu presque complètement à la suite du traitement.

B) Observation personnelle

M..., 51 ans. Polyphagie, polydipsie légère, urines 3 litres en 24 heures, contiennent 16 grammes par litre.

Sucre sanguin 2 g. 30.

Après deux semaines de régime restreint dont 2 jours de diète hydrocarbonée les urines ne contiennent plus de sucre et le sucre sanguin est resté à 2 g. 20.

C) Observation Joslin

Cas 740.

Jeune homme dont la maladie a commencé à l'âge de 20 ans et 10 mois, en 1914. Il entre à l'hôpital le 27 mars 1915 et présente alors 74 grammes de glycose en 24 heures pour 3 litres d'urines.

Le malade est laissé à un régime contenant peu d'hydrates de carbone du 27 mars au 14 avril. A la diète absolue du 14 au 15 avril.

Du 15 au 16 avril on donne 13 grammes d'hydrate de carbone, 50 grammes d'albuminoïdes et 70 de graisses.

Le malade a 39 grammes de sucre dans les urines dont la quantité est de 1 litre 540 en 24 heures, et 2 g. 60 de sucre dans le sang.

Sous l'influence du régime on arrive aux chiffres suivants :

18 Avril.....	16 gr. sucre urines.....	2.60 sucre sang.
19 —	8 — — —	3.30 — —
20 —	3 — — —	2.90 — —
22 —	0 — — —	2.30 — —
25 —	0 — — —	2.10 — —

Au mois de juin le malade n'a plus de sucre dans les urines et continue à observer le régime prescrit, il se sent beaucoup mieux et est capable de reprendre son travail.

Joslin a ainsi traité environ 200 cas de mai 1914 à mai 1915, 33 de ces malades sont morts soit 15 p. 100. Parmi ceux qui étaient au jeûne absolu 6 sur 55 sont morts, soit 11 p. 100. Nous n'avons pu malheureusement savoir qu'elle était la teneur du sang en sucre dans ces différents cas.

D) Observation d'après Epstein

Madame G. M., ménagère, 24 ans, enceinte de six semaines.

La malade est admise le 21 janvier 1916. Elle se plaint de polydipsie, polyurie, amaigrissement depuis 9 mois.

Poids normal 146 livres, poids actuel 110 livres. L'examen de la malade révèle une odeur d'acétone de l'haleine, de l'amaigrissement et de la sécheresse de la peau.

La malade est mise au régime avec plusieurs jours de jeûne.

Le 21 janvier, le régime consiste en : lait écrémé 1/4 de litre par jour, 500 grammes de légumes 5 p. 100, 30 grammes de whisky, du café noir et du bouillon de poulet. Ce régime contient approximativement 70 grammes d'hydrates de carbone.

Les jours suivants (du 22 au 24 janvier), on autorisa 30 grammes seulement d'hydrates de carbone, principalement sous forme de légumes 5 p. 100 et de lait écrémé.

Du 19 au 22 février la malade est mise au jeûne absolu. Elle sort de l'hôpital le 24 février 1916.

Résultat. — La malade fut grandement améliorée par le régime suivi. Le sucre sanguin s'abaisse dans les premiers jours de 0,312 p. 100 à 0,140 p. 100 quoique la malade ait reçu 70 grammes d'hydrates de carbone par jour. Le sucre sanguin continue ensuite à s'abaisser graduellement le 15 février il n'y a plus que 0,090 p. 100 pendant que le CO^2 alvéolaire augmente progressivement.

Les urines sont abondantes et tandis que l'on avait trouvé, au moment de l'admission du sucre, de l'acétone et de l'acide diacétique, tout ceci a disparu au cours du traitement. Le 6 février, l'acide diacétique a complètement disparu, et le

17 février il y avait seulement des traces d'acétone. Les urines ne contiennent plus de sucre le 18 février et à la même date, le sucre sanguin est également revenu à la normale.

DEUXIÈME GROUPES DE CAS

(E) Monsieur S..., 58 ans.

Diabète depuis 15 ans. Actuellement, 31 mars 1917, le malade urine relativement peu, 1 l. 500 en 24 heures. Ces urines contiennent des traces d'albumine et 14 g. 30 de sucre par litre.

Sucre sanguin 2 g. 20 par litre.

Le malade est mis à la diète 24 heures, puis au régime restreint : 1/2 litre de lait, bouillon, 100 grammes de légumes 3 p. 400.

Dix jours après le premier examen, les urines ne contiennent plus de sucre, mais leur quantité a diminué, il n'y a plus que 900 grammes en 24 heures.

A l'auscultation du cœur, on trouve un peu d'arythmie et un affaiblissement des bruits du cœur. Aux jambes, léger œdème. Sucre sanguin, 3 g. 90.

Dans ces conditions nous croyons utile de prescrire au malade un toni-cardiaque. On donne pendant 2 jours 0 g. 10 de spartéine, puis de la digitaline cristallisée au 1/1000, en solution, à raison de dix gouttes par jour.

La tonicité cardiaque s'améliore, les urines augmentent en quantité (2 l. 200 en 24 heures).

Elles contiennent 16 grammes de sucre par litre. Le sucre sanguin baisse à 2 grammes.

CAS 36.

(Epstein), Mme A. M, 42 ans.

Entre en observation le 14 février 1916, avec une histoire de ménorrhagie et de diabète.

La malade raconte que lors du premier examen au mois de janvier les urines contenaient plus de 10 p. 100 de glycose.

La malade se plaint de polydypsie et de prurit vulvaire, le début de ces accidents remontant à un mois environ.

Examen. — La malade semble amaigrie, son poids actuel est de 110 livres, son poids habituel étant de 139. La peau et les muqueuses sont sèches.

Langue chargée. Odeur d'acétone de l'haleine.

Les contractions cardiaques sont rapides, 110 battements à la minute, mais bonnes; pas de bruits surajoutés.

Le *pouls* est petit et faible. L'*abdomen* est souple, le foie n'est pas augmenté de volume. *Organes génitaux*: Hypérémie marquée de la vulve. Gros utérus.

Régime. — La malade est mise au régime restreint.

500 grammes de légumes 5 p. 100, café noir, bouillon, et un peu de whisky, une à deux fois 30 grammes en 24 heures. Ce régime est continué jusqu'à ce qu'il n'y ait plus de sucre dans les urines et l'alimentation est alors progressivement accrue.

Pendant toute cette période d'observation (du 16 février au 7 mars) les signes cliniques sont très bons. La malade maigrit, mais semble grandement améliorée. Les symptômes pour lesquels elle est venue consulter ont disparu, et elle se sent beaucoup mieux. Le 17 février, premier jour d'observa-

tion, la malade a 2 litres d'urine contenant 12 grammes par litre de glucose. Le sucre sanguin est de 2 g. 20 par litre.

Le 21 février il n'y a plus que 1950 centimètres cubes d'urines qui ne contiennent plus de sucre.

Le 4 mars les urines n'ont toujours pas de sucre, il n'y a que 1 l. 250. Le sucre sanguin est 1 g. 78. Le rein montre une excrétion normale à l'épreuve de la phenolsulphonephtaleine (une excrétion de moins de 60 p. 100 du colorant au bout de 2 heures étant seulement considérée comme anormale, l'excrétion dans le cas particulier était de 71 à 74 p. 100 deux heures après avoir reçu 6 milligrammes de colorant en injection intra-musculaire).

L'hyperglycémie manifeste qui subsistait après disparition de la glycosurie n'était donc pas due à un trouble des fonctions rénales.

Dans la période comprise entre le 7 mars et le 7 juin on voit peu la malade et l'observation n'est pas prise.

Le 7 juin, la malade revient à l'hôpital avec un mauvais état général.

Les urines ne contiennent que 2 g. 5 de sucre, une trace d'acétone et pas d'acide diacétique. Le sucre sanguin cependant est de 2 g. 84, plus élevé qu'il n'a jamais été chez cette malade. Le régime est institué et le jour suivant, 8 juin, il n'y a plus de sucre dans les urines, mais un jour plus tard, 9 juin, une petite quantité de sucre réapparaît (4 g. 30 par litre). Le sucre sanguin est alors de 2 g. 68. Mais l'élimination rénale se fait mal et l'épreuve de la phtaleine ne donne que 48 p. 100 en deux heures montrant ainsi une diminution de la perméabilité rénale.

Une légère glycosurie alternant avec une absence com-

plète de sucre continue jusqu'au 20 juin. Le sucre sanguin reste au même niveau.

Etant donné la très faible tolérance de la malade aux hydrates de carbone (et en réalité à tous les aliments) on juge prudent d'ordonner le jeûne complet.

Le résultat obtenu fut plutôt une aggravation de l'état de la malade. Le sucre a disparu complètement des urines mais le taux du sucre sanguin s'est élevé à 3 g. 24 par litre résultat dépassant tous les chiffres obtenus jusqu'alors chez cette malade.

L'acidose augmente également comme le démontre le C. O² alvéolaire qui s'abaisse à 3,2 p. 100, alors qu'il était au début de 5,6 p. 100.

Malgré l'absence constante de sucre dans l'urine une nouvelle élévation de l'hyperglycémie à 3,56 montre les progrès du diabète. On interrompt alors le jeûne. On permet une petite quantité de légumes 5 p. 100 avec 500 centimètres cubes de lait et 60 grammes de whisky.

Comme l'acidose augmente du bicarbonate de soude, (à la dose de 4 grammes deux fois par jour) est alors donné à la malade. Celle-ci va de mieux en mieux. Il n'y a plus de sucre dans les urines ni d'acétone et le sucre sanguin s'abaisse à 2 g. 72 par litre. On remarque cependant que la quantité des urines 990 centimètres cubes à 1020 centimètres cubes est relativement faible, étant donnée la polydipsie marquée.

Le 3 juillet la malade malgré les conseils médicaux, fait une longue promenade en automobile. Avant la fin de cette excursion elle se trouve mal et revient avec un œdème assez prononcé. Le jour suivant un anasarque se développe.

Le cœur est lent (48 battements par minute) et faible. La respiration est également lente (12 inspirations par minute) et suspireuse. La malade est dans un état de torpeur mais répond cependant aux questions qu'on lui pose.

L'urine ne contient pas de sucre. Le sucre sanguin n'est que de 1 g. 66. Par contre le taux d'excrétion à la phtaleine n'est que de 34 p. 100 en deux heures.

Ceci concorde naturellement avec le tableau clinique de cette période : diminution des urines et œdème mais le taux peu élevé du sucre sanguin semble paradoxal car l'absence de glycosurie due à une diminution de la perméabilité rénale, devrait avoir élevé le taux du sucre sanguin. La suite de l'observation donne une explication de ce phénomène.

Etant donné l'état de la malade il semble indiqué au point de vue thérapeutique de donner de la digitale.

On cesse donc le bicarbonate de soude et l'on administre une infusion de digitale par doses de 15 grammes toutes les 3 heures.

Le résultat obtenu fut excellent. Dans les 24 heures qui suivirent, la malade eut 8 litres d'urine qui ne contenait ni sucre, ni acétone, ni acide diacétique et le jour suivant 3 l. 500 d'urine semblable. L'œdème disparaît entièrement. Le sucre sanguin recherché le 6 juillet au matin atteignait le chiffre élevé de 3 g. 56 p. 100.

Le cœur a des battements beaucoup plus marqués et le pouls est à 68. Le sucre réapparaît dans les urines dès que la sécrétion rénale s'est améliorée. Au début, le 7 juillet, on n'a que 5 grammes par litre, le 10 juillet 25 grammes par litre, puis le sucre baisse de nouveau et le 21 juillet la glyco-

surie n'est plus que de 11 grammes par litre. Le sucre sanguin s'élève à la même date à 2 g. 06 par litre.

L'épreuve de la phtaléine montre à nouveau une sécrétion normale (71 p. 100 en deux heures).

Il semble donc que la diminution de l'hyperglycémie était due à la soustraction du sucre du sang par le liquide de l'œdème.

Avec la diurèse et la disparition de l'œdème ce sucre fut restitué au sang. D'autre part, tant que les fonctions rénales n'ont pas été améliorées, il n'y a pas eu de sucre dans les urines et la glycosurie a augmenté au fur et à mesure du rétablissement des fonctions rénales.

L'élimination du sucre dans les urines a provoqué un abaissement du sucre sanguin et le 21 juillet les fonctions rénales étant à peu près normales, il n'y a plus que 11 grammes de sucre dans l'urine et 2 grammes dans le sang, chiffres comparables à ceux qui ont été obtenus le 17 février, au début du traitement.

Nous avons classé les observations précédentes dans deux groupes de cas nettement différents. Dans les deux cas l'institution du régime a provoqué la disparition du sucre dans les urines mais si l'on examine en même temps le sucre sanguin on voit qu'il peut présenter différentes modifications.

Dans le premier groupe de cas la glycémie, tantôt s'abaisse parfois jusqu'à la normale, tantôt reste à un taux relativement élevé, mais toujours constant. Nous

avons constaté, en effet, qu'à n'importe quel moment de l'expérience le sucre sanguin restait stationnaire.

Ceci est probablement dû à ce qu'il n'y a pas de modification dans les fonctions rénales, l'apport en sucre dans l'organisme est considérable, mais immédiatement les besoins de l'organisme augmentent et il s'établit une balance sur un taux plus élevé que la normale. C'est là ce que Lieffman et Stern ont appelé « la tolérance interne », Graham le « mécanisme protecteur » et ce qu'a décrit Epstein.

Lorsque la glycémie s'abaisse pour revenir à la normale il s'agit en général de diabète simple sans aucune complication et de cas relativement récents. Ce sont, du reste, ces cas qui s'améliorent le plus rapidement sous l'influence du traitement.

Dans le second groupe d'observations, nous avons constaté également une disparition de la glycosurie sous l'influence du régime. Quant à la glycémie elle a une tendance marquée à augmenter et cette hyperglycémie croissante semble avoir comme cause des troubles rénaux. Ces troubles paraissent d'origine circulatoire car l'administration de tonicardiaques amène avec la diurèse une nouvelle apparition de sucre dans les urines et une disparition de la glycémie.

Nous voyons donc que le dosage du sucre sanguin

doit toujours accompagner l'application du régime, car il sert de guide dans les modifications à apporter à ce régime, au même titre et même davantage que la glycosurie.

De plus au même titre que le CO_2 alvéolaire, le taux du sucre sanguin est un élément de pronostic car son élévation progressive peut indiquer l'approche du coma.

Enfin au point de vue thérapeutique l'augmentation du sucre sanguin au cours du traitement est une indication importante. Elle entraîne non seulement la cessation de la diète mais parfois l'administration d'alcalins à haute dose, et dans un grand nombre de cas l'administration de la digitale dont l'effet sur le système cardio-vasculaire rétablira, avec la diurèse, l'équilibre du sucre dans l'organisme.

CONCLUSIONS

I. — Parmi les différents procédés de dosage du sucre sanguin, nous avons choisi les méthodes microcolorimétriques, et avons adopté une technique personnelle qui nous a permis d'évaluer très rapidement et avec de 0,1 à 0,2 cm³ de sang le taux de la glycémie.

II. — Ce taux qui varie pour la glycémie normale de 0,50 à 1 g. 70 selon les auteurs, nous a paru à la suite de nos analyses être en moyenne de 0,90 par litre de sang.

III. — Recherchant l'influence des saignées massives sur la glycémie normale, nous avons trouvé chez les animaux examinés une hyperglycémie manifeste. Vérifiant l'hypothèse d'Epstein, nous avons remplacé la quantité de sucre enlevée par une même quantité de sérum physiologique et le taux de la glycémie s'est

alors abaissé atteignant presque le chiffre constaté au début de l'expérience.

Nous en avons conclu que l'hyperglycémie qui suit la saignée n'est qu'apparente, étant due à une concentration plus grande de la masse sanguine, la quantité totale de sucre déversée dans le torrent circulatoire restant à peu près constante.

IV. — Désirant corriger au cours de nos expériences le taux de la glycémie d'après le volume sanguin au moment de l'expérience, nous avons étudié les différents procédés d'évaluation du volume sanguin et avons adopté celui de l'hématocrite. Le volume sanguin relatif au cours d'une expérience varie en proportion inverse de celui des cellules (ce dernier étant obtenu en centrifugeant de petites colonnes sanguines dans des tubes capillaires) et s'obtient en comparant entre eux les résultats obtenus.

V. — Possédant un bon procédé de dosage du sucre sanguin et du volume sanguin, nous avons entrepris l'étude des modifications de la glycémie chez les diabétiques.

1°) Après l'ingestion d'hydrates de carbone (hyperglycémie expérimentale).

2°) Après suppression des hydrates de carbone, ou

même après jeûne absolu (traitement d'Allen).

Dans le premier cas nous avons trouvé une hyperglycémie manifeste suivant l'ingestion de 50 gr. de glycose. Cette hyperglycémie est plus marquée au bout de la deuxième heure qu'au bout de la première, contrairement à ce que nous avons observé chez l'individu normal où l'hyperglycémie atteint son maximum à la fin de la première heure. Dans le cas d'individus ayant une tolérance diminuée aux hydrates de carbone, l'ingestion de glycose produira une élévation de la glycémie moindre que dans les cas de diabète et plus élevée que dans les cas normaux, et cette élévation est plus marquée au bout de la première heure que de la deuxième.

L'épreuve de la glycémie alimentaire nous permet donc d'évaluer la tolérance de l'organisme aux Hydrates de Carbone et peut parfois servir de « pierre de touche » pour déceler un diabète latent.

VI. — Les diabétiques traités par la méthode d'Allen, comprenant le jeûne jusqu'à disparition du sucre dans l'urine, suivi d'une diète hydrocarbonée, puis d'un régime soigneusement dosé, avec jeûne hebdomadaire), ont réagi de façons différentes au point de vue du sucre sanguin :

1° Dans les cas bénins ou relativement récents le sucre sanguin revient à la normale.

2° Dans d'autres cas l'hyperglycémie reste élevée mais constante et ne se modifie pas au cours du traitement malgré la disparition du sucre dans les urines. Le pronostic est encore favorable et il s'agit probablement d'une élévation des besoins de l'organisme en sucre, sorte de «mécanisme protecteur» qui rétablit l'équilibre sur un chiffre plus élevé que normalement sans que le rein intervienne.

3° Dans d'autres cas, enfin, l'hyperglycémie augmente constamment, malgré la disparition du sucre dans les urines. Ceci est d'un pronostic fâcheux, car lorsque l'on constate en même temps une diminution progressive du CO_2 alvéolaire, le malade est en imminence de coma.

L'augmentation progressive de la glycémie semble être due en partie tout au moins à des troubles rénaux concomitants, car l'administration de médicaments stimulants du système cardio-vasculaire, renforçant la diurèse ramène le taux du sucre à la normale.

Le dosage du sucre sanguin au cours de l'application du régime d'Allen est donc utile comme moyen de pro-

nostic et les variations de la glycémie peuvent d'autre part fournir des indications thérapeutiques parfois urgentes.

Vu : le Président,
ROGER

Le Doyen
ROGER

Vu et permis d'imprimer;
Le Vice-Recteur de l'Académie de Paris,
POINCARÉ

BIBLIOGRAPHIE

- Abeles. — *Zetschr. fur. Phys. chem.* 1891.
- Achard et Weill. — Imperméabilité rénale et hyperglycémie dans le diabète. *Bulletin et mémoire Société Médicale des Hôpitaux*, 21 janvier 1898.
- Achard et Castaigne. — *L'épreuve de la glycosurie alimentaire et ses causes d'erreur*, nov. 1897.
- Allen (F. M.). — Studies concernig glycosuria and diabètes 1913.
- Allen (F. M.). — *American Journal of médical sciences*, 1915 480.
- Ambard. — *Compte rendu de la Société de Biologie*, 1910 LXIX-411.
- Ambard. — *Physiologie normale et pathologique des reins*, 1914, Paris.
- Archives de Pharmacodynamie Gand*, Paris 1895-96, Vol. II P. 255, 3-4. Etude des médic. réputés anti-diabétiques.
- Gabriel Bertrand. — *Bulletin de la Société chimique*, 20 décembre 1906.
- Bierry et Portier. — *Comptes rendus de la société de Biologie*, 1902, p. 1276.
- Baudouin. — *Etude sur quelques glycémies. La glycémie expérimentale*, thèse Paris 1908.

- Bang. — *Der Blutzucker* 1913.
- Boothby (W.-M.) et Berry (F.-B.) — *Am. Jour. Phys.*, 1915, XXXVII 378.
- Claude Bernard. — *Mémoires de la Société de Biologie*, 1849 p. 121.
- Claudel Bernard. — *Leçons sur le Diabète*, Paris 1877.
- Bergell. — *Journal of the american medical association*, 1915, LXIV p. 550.
- Roycott (A.-E.) and Douglas (J.-S.) — *Journ. Path. et Bact.*, 1914, XIX, 221.
- Chauveau. — *Comptes rendus*, 1856 T. XIII.
- Cannon. — *American Journal Phys.* 1911 XXIX p. 280.
- Dehn et Hartmann. — *Jour. am. chem. Soc.*; 1914 XXXVI, 403.
- Dastre. — *Recherches sur le sucre et sur le glycogène de la lymphe. Archives de Physiologie*, 1895.
- Edie et Spence. — *Biochem. Journal*, 1907 II. 403.
- Epstein Albert A. — *Journ. Lab. et clin. medicine*, may 1916.
- Epstein (A.-A.) et Baehr (G.) — *Journ. Biol. chem.*, 1914, XVIII. *Journ. Biol. chem.*, 1916, XXIV.
- Epstein (A.-A.) — *Journal american med. ass.*, 1914 LXIII, 1667-1915 LXV.
- Epstein (Alb.) — *Relation of hyperglycemia to glycosuria*, may 1916, New-York.
- Epstein. — *American Journal medical Sciences*, juillet 1917.
- Fitz. — *Archives Internation (Médecine Chicago)*, 1914 XIV, p. 433.
- Folin. — *Journal Biol. chem.*, 1914 XVI, 519.
- Gracham George. — *Proc Phys. Soc. London Jour. Phys.*, 1916 XLIX.

- Gilbert et Castaigne. — *Comptes rendus Société Biologie*.
octobre 1899.
- Harley. — *Journal Physiol.*, 1891, XII 39.
- Hauriot. — Sucre du sang, *C. R. Soc. Biologie*, 1898 p. 543.
- Hagelburg. — Cité *Journal am. med. ass.*, 1912 p. 1753.
- Henderson. — *Journal of American-medical Association*,
1915, LXI 4950.
- Hédon. — Sur la nature des sucres du sang. *Compte rendu*,
Société Biologie, 1898, p. 573.
- Hopkins. — *American Journal Medical Sciences*, 1915 CXLIX
254.
- Hodgson. — *American Journal of Medical Association*, 19
LVII, p. 1187.
- Jacobsen. — *Biochemical Ztschr.*, 1913.
- Josline (P.) — *American Journal of medical sciences*, 1915
CL 485.
- Joslin. — *The Treatment of Diabetes*, 1916.
- Kaufmann. — *Comptes Rendus Soc. Biologie*, 1895.
- Kumagawo et Suto. — *Salkowskis Test*, 1904.
- Lepine et Boulud. — *Dictionnaire de Physiologie* article
glycolyse.
- Lepine et Barral. — *Sur le sucre du sang, son dosage, ses*
variations, sa destruction. Paris, 1890.
- Lepine et Bolud. — *C. R. Acad. Sciences*, 1901 et 1902, 1906
et 1907.
- Lepine (R.) — *Le diabète sucré*. Paris, 1909.
- Lepine. — *Revue de Médecine*, 1897 XVII, 832.
- Lewis and Mosenthal. — *John Hopkins Bull*; 1916 XXVII,
133.

- Lewis R. C. and Benedict S. R. — *Journal Biological chem.*, 1915, XX 61.
- Lewis and Benedict. — *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1914 XI, 57.
- Lisbonne (M.) — *Compte rendu Société de Biologie*, LXXIV, p. 474. 1913.
- Linossier et Roque. — Glycosurie alimentaire chez l'homme normal. *Archives de médecine expérimentale et d'anatomie pathologique*, 1^{er} mai 1895.
- Mealeod (J.-J.-R.) — *Diabètes. Its pathology and physiology. International Medical monographs*, New-York, 1913, p. 28.
- Macleod. — *Diabètes*, 1915.
- Mac Lean. — *Journal Exp. Méd.*, 1915, XXI p. 212.
- MacLean (F. C.) — *Journal American Medical Association*, 1914 LXII 917.
- MacLeod. — *Journal Biological Chemistry*, 1909, v. 443.
- De Meyer. — Glycolyse, Hyperglycémie, Glycosurie et Diabète. *Annales de l'Institut Pasteur*, 25 octobre 1908.
- De Meyer. — *Archives Internationales de Phys.*, 1909, VIII 121.
- Michaelis et Rona. — *Bioch. Zetschr.*, 1908, VII, 32.
- Myers et Bailey. — *Journal Biological Chemistry*, 1916 XXIV p. 43.
- Naunyn. — *Diabetes mellitus*, 1906.
- Nicolas et Gueudeville. — *Recherches et expériences médicales et chimiques sur le diabète sucré ou la phtisie sucrée*, Paris 1803.
- Pavy. — *Pavy chem. News*, 1880.
- Pavy. — *The Lancet*, 1879, 2^e semestre.

- Pavy (E.-W.) — *Physiology of the Carbohydrates*, London 1894.
- Pavy. — On the nature of the Sugar present in normal blood urine and muscle. *Journal of Physiology*, t. XXX 1901.
- Pierce (R.-G.) — *Journal Biological chem.*, 1915 XXII 525.
- Pariset. — Étude de l'hyperglycémie dans ses rapports avec le pouvoir amylolytique du sang. *Thèse Fac. Sciences*, Paris 1906.
- Pflüger. — *Dictionnaire de physiologie de Ch. Richet*, article glycogène, p. 344-391.
- Portier (C.-R.) — *Soc. de Biologie*, 1903.
- Portier. — *Annales Institut Pasteur*, 1904.
- Quinquaud. — *Comptes rendus Société Biologie*, t. XLI p. 285.
- Reid. — *Journal Physiol.*, 1896, XX 316.
- Richter. — *Diuretica und glykosurie*, 1898.
- Roger. — Thèse de Paris 1887-13.
- Rohmann. — *Centrablat f. Physiol.* 1890, IV, 12.
- Salmon. — *Glycogène et Leucocytes*. Thèse Paris 1899.
- Sée et Gley. — Recherches sur le Diabète Expériment. *Compte rendu des séances de l'Académie des Sciences*, 1889. t. 108, p. 84.
- Strause. — *John Hopkins Hospital, Bulletin*, 1915 XXVI p. 214-292.
- Segalas et Vauquelin. — Note sur le diabète sucré. *Journal de Chimie Médicale*, 1825.
- Zachau. — *Deutsch arch. f. kl. méd.*, 1911.
- Von Noorden. — *C. Metabolism et Practical. Medicine English*, édition by Hall. London 1907 III 532.

Wollaston. — On the existence of sugar in the blood.
Philosophical magazine vol. XXXVII.

Woodyatt Thomas. — *Journal american medical association*, 1915, LXV, p. 2067.

